



Please Click here to view the drawing

Korean FullDoc. English Fulltext

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

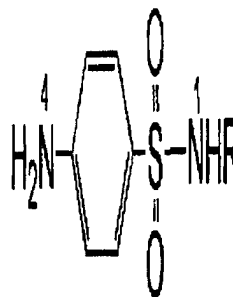
KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: **1020000012970 A**
(43)Date of publication of application: **06.03.2000**(21)Application number: **1019980031572**
(22)Date of filing: **03.08.1998**(71)Applicant: **KWANGJU INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY**
(72)Inventor: **BAE, YU HAN
PARK, SANG YEOP**(51)Int. Cl. **C08F 265/10**

(54) PH SENSING POLYMER CONTAINING SULFONAMIDE GROUP AND PREPARING IT

(57) Abstract:

PURPOSE: A polymer is prepared which can use in a drug delivery system, biomaterial and biosensor by copolymerization of sulfonamide monomer and other monomer having amide group. CONSTITUTION: Sulfonamide derivatives(formula 1) such as para-aminobenzene sulfonamide is polymerized or copolymerized with the other monomer, or by coupling reaction with a polymer containing COOH, Cl, Br, COCl or NCO group. Thus, 2mmol of sulfamethoxypyridazine monomer and 8mmol of N-isopropylacrylamide are copolymerized at 60°C for 20 hours in 80ml of dimethylsulfoxide in the presence of 2 mol % of 2,2-azobisisobutyronitrile to give N-methacrylamido-N-(6-methoxy-3-pyridazonyl)-sulfonamide copolymer.



COPYRIGHT 2000 KIPO

Legal Status

Date of request for an examination (19980803)
 Notification date of refusal decision (00000000)
 Final disposal of an application (rejection)
 Date of final disposal of an application (20010110)
 Patent registration number ()
 Date of registration (00000000)
 Number of opposition against the grant of a patent ()
 Date of opposition against the grant of a patent (00000000)
 Number of trial against decision to refuse ()

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁶
C08F 265/10(11) 공개번호 특2000-0012970
(43) 공개일자 2000년03월06일

(21) 출원번호 10-1998-0031572

(22) 출원일자 1998년08월03일

(71) 출원인 광주과학기술원 김호근
광주광역시 북구 오동동 1번지(72) 발명자 배우한
광주광역시 광산구 쌍암동 572번지 광주과학기술원 신소재공학과
박상업(74) 대리인 광주광역시 광산구 쌍암동 572번지 광주과학기술원 신소재공학과
박현준, 황미남요지(54) 펄론아마이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자 및 그의 제조방법요약

본 발명은 pH에 따라서 용해도나 팽윤도 같은 물성의 변화를 보이는 신규한 고분자 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 보다 상세히에는 다양한 pKa값을 가지며 pH에 따라 용해도, 팽윤도의 차이를 나타내는 펄론아마이드 단량체를 아크릴아마이드, N,N-디메틸아크릴아마이드, 아크릴릭에시드, N-이소프로필아크릴아마이드 등과 공중합시켜 pH에 민감한 고분자 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 펄론아마이드 단량체들을 합성한 후 이들을 공중합 시켜서 pH에 민감한 고분자를 제조하는데 있어서 펄론아마이드 단량체들 중 한가지를 공중합시켜 고분자를 제조하거나 다른 단량체들과의 공중합시켜 선형고분자, 점액공중합체, 하이드로겔 등의 다양한 형태를 제조할 수 있다.

본 발명에 의해 제조한 pH 민감성 고분자들은 pH에 따라 용해도나 팽윤도 같은 물성을 조절할 수 있어 약물전달매체, 생체재료, 센서, 표면수식, 필터분리 등 다양한 범위에 응용할 수 있다.

도면도1명세서도면의 간단한 설명

도 1은 공중합체(PXD)의 pH에 따라 변하는 용해도 그래프로서

PXD1 (SXN:DMAAm=10:90), PXD2(SXN:DMAAm=20:80),

PXD3 (SXN:DMAAm=30:70), PXD4 (SXN:DMAAm=40:60),

PXD5 (SXN:DMAAm=50:50), PXD6 (SXN:DMAAm=60:40),

PXD7 (SXN:DMAAm=70:30), PXD8 (SXN:DMAAm=80:20) 이다.

도 2는 공중합체 PAD4(SAM:DMAAm=40:60)의 pH에 따라 변하는 용해도 그래프로서

0.5wt%는 PAD4 0.5g을 PBS 완충용액 10ml에 녹인 것이고

1wt%는 PAD4 1g을 PBS 완충용액 10ml에 녹인 것이고

2wt%는 PAD4 2g을 PBS 완충용액 10ml에 녹인 것이다.

도 3은 하이드로겔(6XD)의 pH에 따라 변하는 팽윤도 그래프로서

6XD1 (SXN:DMAAm=10:90), 6XD2 (SXN:DMAAm=20:80)

6XD3 (SXN:DMAAm=30:70), 6XD4 (SXN:DMAAm=40:60) 이다.

도 4는 하이드로겔(6AD)의 pH에 따라 변하는 팽윤도 그래프로서

6AD1 (SAM:DMAAm=10:90), 6AD2 (SAM:DMAAm=20:80)

6AD3 (SAM:DMAAm=30:70), 6AD4 (SAM:DMAAm=40:60) 이다.

도 5는 설파메톡시피리다진 단량체(.....)의 pH에 따른 용해도의 변화를 나타낸 그래프이다.

도 6은 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-설파나마이드(PNSP)의 pH에 따른 투광도의 변화를 나타낸 그래프이다.

도 7은 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-설파나마이드(PNSP)의 온도에 따른 점윤도의 변화를 나타낸 그래프이다.

도 8은 10중% 설파메톡시피리다진 단량체를 포함한 하이드로겔(PNSP)의 pH에 따른 점윤도의 변화를 나타낸 그래프이다.

도 9는 10중% 설파메톡시피리다진 단량체를 포함한 하이드로겔(PNSP)의 온도에 따른 점윤도의 변화를 나타낸 그래프이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

본 발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 pH에 따라서 용해도나 점윤도와 같은 물성의 변화를 나타내는 신구한 pH 민감성 고분자 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

일반적으로 pH에 민감한 고분자는 대개 이온화가 가능한 기능기를 가지고 있는 수용성 고분자로서 pH에 따라 용해도, 점윤도와 같은 물성이 변하게 된다. pH에 민감한 고분자의 상전이에 대한 보고 [Nature, 165, 414 (1950)] 이후 많은 종류의 pH 민감성 고분자가 개발되어 왔으며 [Journal of Controlled Release, 35, 141 (1991)] 이들은 주로 pH 민감성을 갖게 하는 작용기인 약산성을 띠는 카르복실기, 약염기성을 띠는 3차 아미노기 등을 가지고 있다.

지금까지 개발된 pH 민감성 고분자들의 단량체는 아크릴릭 에시드(Acrylic acid), 메타크릴 산(Methacrylic acid), 소듐 스티렌 설파네이트(Sodium styrene sulfonate), 설파옥시메틸 메타크릴레이트(Sulfoxymethyl methacrylate), 아미노메틸 메타크릴레이트(Aminoethyl methacrylate), N,N-디에틸아미노메틸 메타크릴레이트(N,N-Diethyl aminoethyl methacrylate), N,N-디메틸아미노메틸 메타크릴레이트(N,N-Dimethyl aminoethyl methacrylate), 비닐피리딘(Vinylpyridine), 비닐벤질 트리메틸암모늄 클로라이드(Vinylbenzyl trimethylammonium chloride) 등이 있으며 이들 중 한가지를 공중합하거나 여러 가지 다른 단량체들과 공중합하여 pH 민감성 고분자를 제조한다.

머무게 제조한 pH 민감성 고분자들은 선형고분자, 직육공중합체, 하이드로겔, 상충점 고분자 망상구조 등의 다양한 형태의 제조가 가능하다. 가장 널리 개발된 카르복실산(Carboxylic acid)을 갖는 고분자의 경우 카르복실기가 갖는 고유의 pKa에 의해 pH 4-6의 범위에서 pH 민감성을 보였으나 그 범위는 생리학적 pH에 미치지 못해 의학적인 응용에 있어서 제한을 받는다.

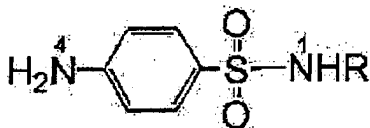
본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명에서는 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 다양한 pKa를 갖는 설파나마이드(Sulfonamide) 단량체들을 친수성 고분자인 아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 아롤릴릭에시드, N-이소프로필아크릴아미드 등에 도입하여 pH 민감성 고분자를 제조하였다. 즉 설파나마이드에 고분자 중합이 가능하도록 특정한 작용기를 부여하여 새로운 설파나마이드 단량체를 만들고 이것을 다른 고분자 단량체와 공중합하여 pH 민감성 고분자를 제조한다.


본 발명의 목적은 pH 민감성 고분자를 제조하여 pH에 따라 용해도 점윤도 같은 물성을 조절하여 약물전달 매체, 생체재료, 센서 등의 다양한 범위에 이용하는 것이다.











발명의 구성 및 작용




본 발명에 사용한 설파나마이드는 아래의 구조식으로 나타내는 피라-아미노벤젠 설파나마이드의 유도체를 의미한다.

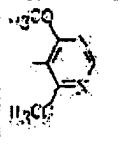


설파나마이드는 약산성을 띠고 있으며 치환체 R에 따른 다양한 pKa값을 가지며 R에 따라 현재 상업적으로 시판되고 있는 승물의 구조와 pKa는 다음과 같다.

| 상품명 | R | pKa |
|----------|---|------|
| 프롤릴설파치아몰 |  | Acid |

| | | |
|-----------|---|------|
| 셀파에티콜 |  | 5.5 |
| 셀파속사콜 |  | 5.0 |
| 셀파에티진 |  | 7.4 |
| 셀파소미딘 |  | 7.4 |
| 셀파세티아미드 |  | 5.4 |
| 셀파알아미드 |  | 10.5 |
| 셀파페나콜 |  | 6.09 |
| 셀파메톡사콜 |  | 6.0 |
| 셀파다미아진 |  | 6.52 |
| 셀파메톡사다미아진 |  | 7.0 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 셀파메톡사파리다진 |  | 7.2 |
| 셀파다미메톡신 |  | 6.1 |
| 셀파메톡사파라진 |  | 6.1 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| <p>설파독신</p> |  | <p>6.1</p> |
|-------------|---|------------|

본 발명에서 사용한 pH 민감성 고분자의 제조방법은 설파아마이드가 공통적으로 가지고 있는 아민기를 이 미 합성된 고분자의 작용기(-COOH, -COCl, -OH, -NCO)와 반응시켜서 pH 민감성 고분자를 합성하는 방법과 설파아마이드에 고분자 중합이 가능하도록 특정한 작용기를 부여하는 방법이 있다.

후자의 방법에 의해서 새로운 설파아마이드 단량체를 만들 수 있고 다른 단량체들과 공중합하여 여러 가지 pH 민감성 고분자를 제조할 수 있다.

본 발명을 다음의 실시예와 시험예에 의하여 더욱 자세히 설명하고자 한다. 그러나 이들은 본 발명의 설명을 용이하게 하기 위해 제공되는 것일 뿐 본 발명의 기술적 범위가 이들에 의해 한정되는 것은 아니다.

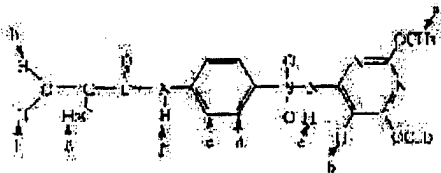
실시예 1. 설파아마이드 단량체(SXM, SAM)합성

설파아마이드 단량체 중 설파다아미데독신과 설파메타진 10mmol을 아세트산 (15ml)과 수산화나트륨(0.04g) 수용액의 1 : 1 혼합물에 각각 녹인 후 10mmol의 메타크릴로일 클로라이드를 천천히 가하면 흰색 침전물이 생긴다. 이 침전물을 감압여과하고 다량의 정류수로 씻어낸 후 삼혼, 진공하에서 48시간 동안 건조한다.

건조 후 최종산물을 설파다아미데독신 단량체(SXM), 설파메타진 단량체(SAM)이라 명명하였으며 이 물질들의 분석한 결과는 다음과 같다.

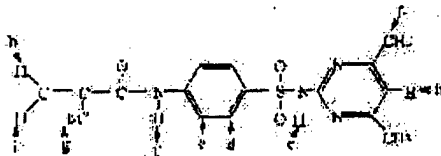
¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆(디메틸설폭사이드 d₆-NMR용 용매))

SXM 구조는 다음과 같다.



a: δ3.7, b: δ5.9, c: δ11.1, d~e: δ7.5~7.8, f: δ10, g: δ1.9, h: δ5.8, i: δ5.5

SAM의 구조는 다음과 같다.



a: δ2.2, b: δ6.7, c: δ10.0, d~e: δ7.8~7.9, f: δ10.0, g: δ1.9, h: δ5.8, i: δ5.5

실시예 2. 공중합체(PXD, PAD)합성

실시예 1에서 만든 설파다아미데독신 단량체(SXM)와 설파메타진 단량체(SAM)를 각각 N,N-디메틸 아크릴아마이드(DMAAm)와 다양한 조성비(SXM또는 SAM : N,N-디메틸 아크릴아마이드(DMAAm) = 2.5:97.5, 5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10)로 공중합 시켜서 공중합체를 합성한다.

용매는 전체 용질의 50w/v%를 사용한 디메틸설폭사이드를. 개시제는 2,2'-아조비스이소부틸로니트릴을 전체 단량체의 몰수에 대해서 0.5 mol%를 사용한다.

준비된 혼합물을 30분 동안 질소가스로 탈기한 후 삼혼, 60°C에서 20시간 동안 반응시킨다. 반응 후 산물을 비용매인 에탄올 10ml/g으로 삼혼 상압에서 12시간 동안 침전시키고 다시 붉은 수산화나트륨 수용액 1 w/v%에 삼혼, 3시간 동안 녹인 후 밀주입 동안 투석을 한다.

마지막으로 -48°C로 동결건조 하여 순수한 공중합체를 얻었으며 이것을 PXD(SXM과 DMAAm의 공중합체), PAD(SAM과 DMAAm의 공중합체)라 명명하였다.

이 물질들의 분석결과는 다음과 같으며 PXD의 pH에 따라 변하는 용해도는 도 1에 나타내었고, PAD의 pH에 따라 변하는 용해도는 도 2에 나타내었다.

¹H-NMR(200MHz, DMSO-d₆)

PXD의 구조는 다음과 같다.

PAD의 구조는 다음과 같다.

76

| | | |
|---------|----------------------|--------------------|
| 샘플명 | 실험용특수피리다진 단량체 (X) | N-이소프로필아크릴 아마이드(X) |
| PNIPAAm | 0 | 100 |

| | | |
|--------|------|------|
| PNSP5 | 3.6 | 93.4 |
| PNSP10 | 12.9 | 87.1 |
| PNSP15 | 16.0 | 84.0 |
| PNSP20 | 22.9 | 77.1 |
| PNSP30 | 33.0 | 67.0 |
| PNSP40 | 40.1 | 59.9 |
| PNSP50 | 45.7 | 54.3 |

시험예 3. 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-셀폰아미드(PNSP)의 pH에 대한 감응성 평가

셀파메톡시피리다진 단량체(SPM)를 5mol%, 10mol%, 15mol%, 20mol% 포함한 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-셀폰아미드 0.1g을 완충용액(phosphate buffer solution, PBS) 20ml에 녹여 0.5w/v% 용액을 만들어 10~70℃ 까지 10℃ 단위로 실험한다.

물리 N-이소프로필아크릴아미드는 온도에 영향을 받지 않았고 셀파메톡시피리다진 단량체의 함량이 높아 갈수록 pH에 의한 영향성이 커졌으며 30mol% 이상에서는 온도에 대한 영향이 거의 나타나지 않았으며 pH에 따라 다양한 변이를 보였다.

도 6에 셀파메톡시피리다진 단량체(SPM)를 5mol% 포함한 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-셀폰아미드의 pH에 따른 투광도를 나타냈다.

시험예 4. 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-셀폰아미드의 온도 영향성 평가

실험은 자외선 500nm에서의 투광도의 변화를 1℃/분 단위로 온도를 올리면서 측정하였다. 용액의 농도는 셀파메톡시피리다진 단량체(SPM)를 5mol%, 10mol%, 15mol%, 20mol%, 30mol% 포함한 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-셀폰아미드 0.1g을 PBS완충용액 20ml에 녹여 0.5w/v% 용액을 만들어 10~70℃ 까지 1℃/분 단위로 온도를 올리면서 측정하였다.

물리 N-이소프로필아크릴아미드만으로 구성된 단일 공중합체와는 달리 실시예 4에 의해 제조한 셀파메톡시피리다진(SPM)를 5mol% 포함한 공중합체 N-메타크릴아미도-N'-(6-메톡시-3-피리다조닐)-셀폰아미드 공중합체는 pH에 따라 도 7에 나타난 바와 같이 여러 온도 영역에서 변이를 보였다.

시험예 5. 셀파메톡시피리다진 단량체(SPM)를 포함한 하이드로겔(HNSP)의 합성

테프론 필름으로 표면을 만든 유리판 사이에 공간을 두고 셀파메톡시피리다진 단량체(SPM) 5mmol, N-이소프로필아크릴아미드 0.5mmol, N,N'-메틸렌비스아크릴아미드(단량체량의 2wt%), 증류수 5ml, 1w/v%의 수산화나트륨 용액 1ml를 집어넣고 질소가스로 30분간 탈기한 N,N,N'-테트라메틸 에틸렌 다이아민 용액 18.7μl를 넣은 후 60℃에서 24시간 동안 온도를 유지시키고 레독스 개시제인 10w/v%의 암모늄 퍼셀페이트 2.4μl를 사용하여 테스트 튜브 안에서 5℃, 3시간 동안 중합한다.

시험예 6. 하이드로겔의 pH에 대한 감응성 평가

셀파메톡시피리다진 단량체(SPM)와 셀파메톡시피리다진 단량체 기준으로 10mol%, 20mol%, 30mol% 함유된 N-이소프로필아크릴아미드의 가교제로 N,N'-메틸렌비스아크릴아미드 2mol% 함유한 하이드로겔을 시험예 5와 같은 방법으로 제조한다.

3종의 하이드로겔을 pH 4.5~9의 완충용액(Phosphate Buffer Solution, PBS)상에서 완전한 평형상태에서의 수팽윤도를 온도조건이 25℃와 37℃에서 조사하였다. 10mol% 셀파메톡시피리다진 단량체를 함유한 하이드로겔의 경우 온도간의 수팽윤도 차이가 크나 20mol% 이상에서는 온도간의 수팽윤도 차이가 크지 않았으며 도 8에 10mol% 셀파메톡시피리다진 단량체를 포함한 하이드로겔(HNSP)의 pH에 따른 팽윤도의 변화를 나타냈다.

시험예 7. 하이드로겔의 온도 영향성 평가

시험예 6에서 사용한 것과 동일한 하이드로겔을 0.1mol% pH 6, pH 7, pH 9 완충용액상(Phosphate Buffer Solution, PBS)에서 5~30℃ 까지 온도에서의 수팽윤도 변화를 조사하였다. pH가 낮을수록 수팽윤도의 변화가 적었으며 pH 9 조건에서의 수팽윤도가 가장 큰 온도 영향을 보였으며 도 9에 10mol% 셀파메톡시피리다진 단량체를 포함한 하이드로겔(HNSP)의 온도에 따른 팽윤도의 변화를 나타냈다.

발명의 효과

본 발명에서 제조한 공중합체 PXD를 수용액에 녹인 후 투광도의 변화를 관찰하였을 때 도 1에서 보듯이 pH가 떨어짐에 따라 PXD의 용해도가 감소하여 투광도가 감소하였으며 용해도가 변하는 곳의 pH는 고분자를 만드는 데 사용한 단량체들의 조성비와 셀폰아미드의 종류에 따라 달라졌다.

또한 하이드로겔 6X와 8A를 다양한 pH의 완충용액에 넣고 팽윤도를 관찰하였을 때 도 2와 도 3에서 보듯이 pH가 증가함에 따라 팽윤도가 크게 증가하였으며 팽윤도가 현격하게 변하는 pH도 사용한 셀폰아미드의 종류와 공중합시 단량체의 조성비에 따라 달라진다.

이처럼 본 발명에서 제조한 pH 민감성 고분자는 pH에 따라 용해도, 팽윤도 같은 물성의 변화를 보이므로 약물전달체계, 생체재료, 센서 등의 다양한 분야에 응용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

설폰아미이드 유도체를 단량체로하여 고분자에 직접 커플링하거나 이를 단일중합체로 제조 또는 설폰아미이드 유도체와 중합이 가능한 다른 단량체와 다양한 조성비로 공중합하는 것을 특징으로 하는 설폰아미이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자의 제조방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 설폰아미이드 단량체를 설폰아미이드의 -NH₂기와 반응이 가능한 관능기인 -COOH, -Cl, -Br, -COCl, -NCO 등을 포함하는 고분자에 직접 커플링(coupling)함을 특징으로 하는 설폰아미이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 설폰아미이드 단량체는 설파메타졸, 설파속사졸, 설파메타진, 설파소미딘, 설파세프타마이드, 설파닐아마이드, 설파페나졸, 설파메록사졸, 설파다이하진, 설파메록시다이하진, 설파메록시피리다진, 설파록신, 설파피리딘, 설파벤조아마이드 임을 특징으로 하는 설폰아미이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자의 제조방법.

청구항 4

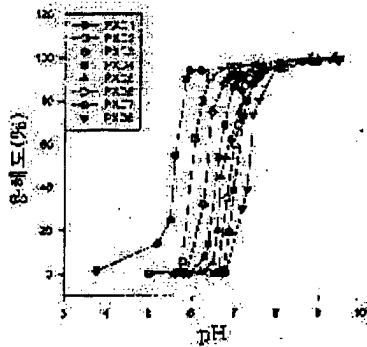
제 1항에 있어서, 설폰아미이드 단량체와 중합이 가능한 다른 단량체로 아크릴아미이드, N,N-디메틸아크릴아미이드, 아크릴릭에시드, N-이소프로필아크릴아미이드 임을 특징으로 하는 설폰아미이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자의 제조방법.

청구항 5

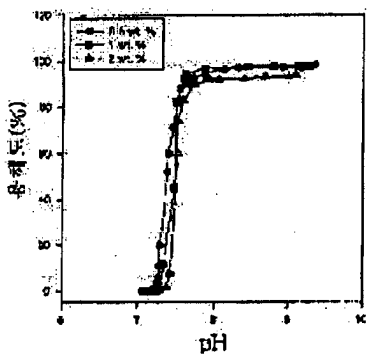
제 1항에 있어서, 설폰아미이드 단량체와 설폰아미이드와 중합이 가능한 다른 단량체를 2:5:97.5, 5:95, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10의 조성비로 공중합 하는 것을 특징으로 하는 설폰아미이드기를 포함하는 pH 민감성 고분자의 제조방법.

도면

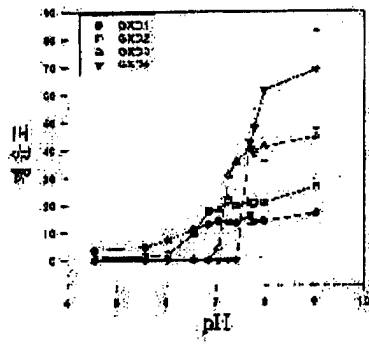
도면1



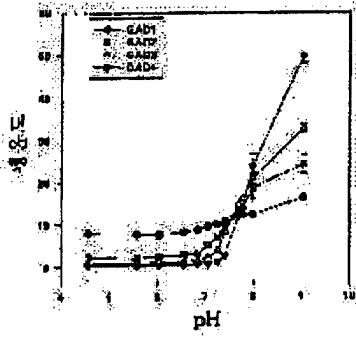
도면2



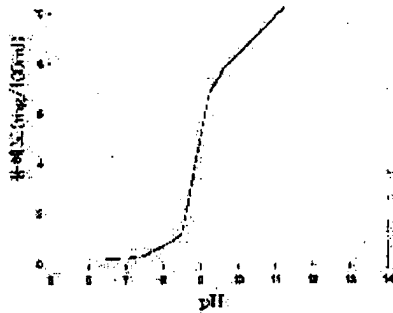
5B3



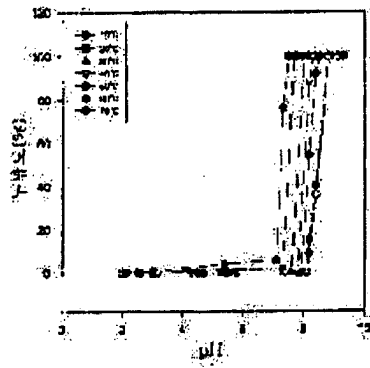
5B4



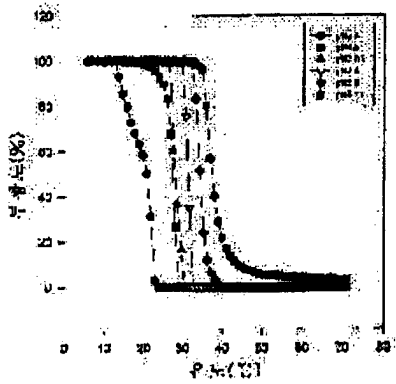
5B5



도 9



도 10



도 11

